

特開平5-112445

(43)公開日 平成5年(1993)5月7日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/20		E 7329-4C		
31/135		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/60		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 6(全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-94863	(71)出願人	391007079 マイルス・インコーポレーテッド MILES INCORPORATED アメリカ合衆国、インディアナ州、46514、 エルクハート、ミルトル・ストリート 1127
(22)出願日	平成4年(1992)3月23日	(72)発明者	ローレンス・ジェイ・ダナー アメリカ合衆国インディアナ州46514エル クハート・ホームランドロード54652
(31)優先権主張番号	6 7 6 1 6 5	(72)発明者	マンレイ・エイ・ポーロス アメリカ合衆国インディアナ州46530グレ ンジャー・ゴールドスプリングスコート 15628
(32)優先日	1991年3月27日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

(54)【発明の名称】 作用開始を速くし潜在特性を増加させる移送システム

(57)【要約】

【構成】 本発明は約15分以内で分解し治療用の薬品を迅速に移送し得る膨潤可能な錠剤に関する。本発明の移送システムは食用にし得る有機酸のアルカリまたはアルカリ土類金属塩0.250～1.0gから成っている。好適な移送システムはクエン酸3ナトリウムである。

【効果】 作用開始が速い発泡性の錠剤が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効量の治療用の薬品および食用に失得る有機酸の塩から成る、該塩は錠剤1個当たり0.250〜1.0gの量で存在することを特徴とする固体の経口投与薬。

【請求項2】 (a) 鎮痛薬、H₂遮断薬および交感神経模倣アミン薬剤から成る群から選ばれる有効量の治療用の薬品、および

(b) クエン酸、マリン酸、フマル酸、酒石酸、およびコハク酸から成る群から選ばれる食用に失得る有機酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩を一錠当たり約0.250〜1.0g含有して成ることを特徴とする膨潤可能な錠剤。

【請求項3】 (a) ラニティジン、シメチジン、ニザチジンまたはファモチジンから成る群から選ばれる有効量のH₂遮断薬、および

(b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約0.250〜1.0g含有して成ることを特徴とする膨潤可能な錠剤。

【請求項4】 (a) アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェンおよびケトプロフェンから成る群から選ばれる有効量の鎮痛薬、および

(b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約0.250〜1.0g含有して成ることを特徴とする膨潤可能な錠剤。

【請求項5】 (a) フェニロプロパノールアミン、フェニルエプリンおよびプシュードエプリンから成る群から選ばれる有効量の交感神経模倣アミン薬剤および

(b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約0.250〜1.0g含有して成ることを特徴とする膨潤可能な錠剤。

【請求項6】 (a) 水に対する溶解度が低い酸性の治療用の薬品を無水のクエン酸三ナトリウムと混合して乾式混合物をつくり、

(b) この乾式混合物にクエン酸三ナトリウムのほぼ飽和した溶液を加えて過剰潤湿した粒状混合物をつくり、

(c) この過剰潤湿した混合物を無水のクエン酸三ナトリウムが水和するのに十分な時間混合して粒状化するのに十分な程度に乾燥した混合物をつくり、

(d) この水和した混合物を粒状化する工程から成ることを特徴とする水に対する溶解度が高いことを要求される投与薬で使用される水に対する溶解度が低い酸性の治療用の薬品のナトリウム塩の粒状物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【本発明の分野】 本発明は固体の投与形態の中に混入し膨潤可能な錠剤をつくるための治療用の薬品に対する体内における移送システムに関する。さらに詳細には本発明は食用に失得る有機酸の塩を治療用の薬品と組み合わせて使用する方法に関する。

【0002】

【本発明の背景】 或る種の薬品に対しては発活性の投与形態の方が作用が速いことは以前から示されている。このような投与形態では消化される前に水に溶解し、従って薬品は溶液の形になって容易に吸収されるという事実起因することが多い。

【0003】 しかし発活性の移送システムは或る種の人々には不満足な結果しか与えず、困難な味を隠す問題を起こす可能性をもっている。

【0004】 本発明においては、作用開始時期の速い発活性システムの迅速な移送性を、膨潤し得る錠剤として固体の投与形態において提供し得ることが見出された。

【0005】

【本発明の要約】 本発明によれば治療用の薬品の作用開始時期を速くしその潜在特性を増加させる移送システムが提供される。この移送システムおよび治療効果は膨潤可能な錠剤のような固体の経口投与形態で提供することができる。本発明の移送システムは有効量の治療用の薬品および食用に失得る有機酸の塩からなり、ここで該塩は1錠当たり0.250〜1.0g、一回の投与当たり少なくとも約0.5gの量である。食用に失得る有機酸はクエン酸、マリン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、またはこれらの混合物から成る群から選ばれる。塩はアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、またはこれらの混合物である。特に重要な治療用の薬品は鎮痛薬、H₂遮断薬および交感神経模倣アミン薬剤 (sympathomimetic amine drug) から成る群から選ばれる。本発明の移送システムは好ましくはクエン酸三ナトリウムから成り、さらに炭酸塩または重炭酸塩を含むことができる。

【0006】

【本発明の説明】 本発明においては膨潤させる固体の経口投与形態が提供される。本発明の錠剤は生体内で15分以内に分解し、従来の固体の経口投与形態に比べ発活性の移送システムで見られるような迅速な速さの程度で作用が開始する。必ずしも以下の仮説に因られるものではないが、本発明の移送システムは、溶解して液体として消化される従来の発活性システムでしか見られない速さで、迅速に胃の中を通過する。このように迅速に胃の中を通過することにより、従来の固体の投与形態に比べ活性薬品成分が迅速に吸収され、従って効果が速く現れ、潜在効果が増加する。

【0007】 本発明の移送システムは一回の投与当たり少なくとも約0.5gの量の食用に失得る有機酸の塩から成っている。錠剤の大きさに関する実用的な限界は、該塩、活性薬品成分および錠剤をつくるのに必要な他のすべての成分を含む材料が全部で約1.5gになる程度の大きさであるということである。1個の錠剤による投与量は約0.5〜約1.0gの該酸の塩を含んでいる。

一回に2個の錠剤を投与する場合、1個の錠剤は約0.25〜約1.0gを含んでいることができる。

【0008】本発明に使用される食用に仕得る有機酸はクエン酸、マリン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、またはこれらの混合物である。最も好適なものはクエン酸である。有用な塩にはアルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムの塩、またはこれらの混合物が含まれる。好適な塩はクエン酸三ナトリウムである。

【0009】本発明の組成物はまた分解を容易にするための炭酸塩または重炭酸塩、またはこのような他の分解剤を含んでいることができる。また錠剤をつくるための当業界に公知の他の助剤、例えば潤滑剤、結合剤、緩衝剤、酸化防止剤、および着色剤を含んでいることができる。錠剤は保護被膜の薄い層で被覆され、当業界の専門家には公知のような態を出さない容易に膨潤させ得る投与形態にすることができる。

【0010】移送システムおよび助剤の他に、本発明の固体の投与形態は有効量の活性薬品成分を含んでいる。この量は処方箋による投与に通常使用される治療に有効な量であることができ、或いは本発明において提供される移送システムの効率性のために、これよりも少ない量であることができる。好適な医療用の薬品の中には鎮痛薬、H₂遮断薬および交感神経模倣アミン薬剤（普通消炎薬とも言われる）から成る群から選ばれるものが含まれる。

【0011】特に本発明の投与形態はアスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェンおよびケトプロフェンから成る群から選ばれる鎮痛薬、ラニティジン、ファモチジン、シメチジン、およびニザティジンから成る群から選ばれるH₂遮断薬、およびフェニルプロパノールアミン、フェニルエフリンおよびブシドフィリジンから成る群から選ばれる交感神経模倣薬と共に用いることができる。本発明の移送システムは作用効果を速くし潜在効果を増加させる（相乗効果）ために、現在入手できる伝統的な錠剤における処方量よりも低い投与量で用いることができる。従って本発明の腸胃可能な経口投与形態は店頭で販売される医薬品に特に使用することができる。

【0012】本発明の組成物はカプセル、錠剤、または小錠剤または他の固体の経口投与形態として提供することができる。

【0013】経口投与形態のための粒状物を製造する好適な方法を、一般に水に対する溶解度が少ない酸性の治療用の薬品のナトリウム塩の粒状物を製造するのに用いることができる。ここで問題となっている酸性の治療用薬品を無水のクエン酸三ナトリウムと混合して乾燥混合物をつくる。この乾燥混合物に飽和したクエン酸三ナトリウムの水溶液を加えて過剰潤滑した粒状混合物をつくる。殆ど飽和したクエン酸三ナトリウム溶液とは約

40重量%のクエン酸三ナトリウム溶液である。過剰潤滑した混合物とは粒状物をつくるために当業界の専門家が普通用いるよりも湿っている混合物である。これは「もっと湿った」という言葉で表され、クエン酸塩と薬品との間で化学反応が起こるのに十分なほど湿った混合物である。過剰潤滑した混合物はまた生パンのようなとも言われ、或いはペースト状の濃度をもったものに近しいこともある。この過剰潤滑した混合物を次いでクエン酸三ナトリウムが水和するのに十分な時間の間混合し、粒状物にするのに十分に乾燥した混合物をつくる。次いで水和した混合物をつくる当業界に於ける標準的な方法で粒状物にする。

【0014】下記実施例により本発明の好適具体化例を例示する。これらの実施例は特許請求の範囲記載の本発明の適用性を限定するものではない。

【0015】

【実施例】

実施例 1 — ラニティジン

この実施例は発泡性の制酸性塩基（EAB、下記に説明する）とラニティジンを組み合わせた乾燥組成物の活性を試験するためのものであり、その効果を従来法の試験された潤滑組成物（消化する前に水に溶解したものの）の効果と比較する。この試験には0.3mg/kgのラニティジン+16ミリ当量のEABの組み合わせを用いた。

【0016】この研究では胃に瘻孔ができたビーグル犬の胃の分泌物を監視した。ビーグル犬に全部で1.273mgのクエン酸三ナトリウム（2H₂O）、575mgの熱処理した重炭酸ナトリウム+0.3mg/kgのH₂遮断薬ラニティジンを含む（各ビーグル犬の個々の体重に対し）2個のカプセルを投与する。ラニティジンのこの投与量（発泡性の制酸性塩基またはクエン酸ナトリウムなしの投与量）は従来このように犬に対して抗分泌剤として効果がいとされたい。全部で8回の試験を行った（8匹の犬）。「潤滑」した投与形態を用いて行われた従来の試験においては、ラニティジンを発泡性の制酸性塩基と一緒に溶解し、胃の瘻孔を介して犬に投与した。これらの試験においては試験組成物を水に溶解せず、瘻孔を介して溶液としては投与しなかった。その代わりに、それぞれの犬には同じ量の乾燥成分を混合し、2個のカプセルに分割した。このカプセルを経口投与により犬に与え、28mlの容量の注射器で舌の上に少量の水を垂らして洗い流した。洗い流しには注射器の内容物の約半分の容量を用いた。残った内容物は瘻孔から犬に投与した。従って水を含むすべての成分の量は前の試験と同じである。

【0017】この試験の結果は二つの投与形態の効果が実質的には同じであることを示している。図1には滴定可能な酸性に關し二つの組成物の効果の比較が示されており、図2にはpHの効果の比較が示されている。これ

らの図を調べると、乾式組成物を用いたこの試験の結果は湿式組成物を用いた以前の試験の結果とほぼ正確に同じであることが判る。これらの試験の範囲内において2種の組成物の間に著しい差は見分けられなかった。

【0018】試験した8匹の犬のうちの2匹は開いたカプセルではなく閉じたカプセルを投与されており、また3匹は試験中嘔吐したから、これらの変数の影響を検査する必要がある。即ちすべての犬の平均は閉じたカプセルを投与された犬だけの平均と比較し(図3)、また嘔吐しなかった犬だけの平均と比較した(図4)。

【0019】これらの比較によればカプセルがしているかどうかまたは嘔吐の有無に拘らず、2種の投与形態の見掛けの同等性は明確である。

組成物001		
mg/錠剤	成分	総量
361.11	アセトアミノフェン90%「コンパップ」 (Compap) L]	108.33 g
648.11	組成物169 (下記参照)	194.67 g
48.39	澱粉グリコレートナトリウム	14.52 g
0.10	ドクシン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム (85:15)	0.03 g
20.00	クロスボヴィドン (Crospovidone) [ポリプラスドン (Polyp lasdone) XL)	6.00 g
1.50	ステアリン酸マグネシウム	0.45 g
1080.00		324.00 g

すべての成分を#24メッシュの篩に通し塊を除去した。

【0023】ステアリン酸マグネシウム以外のすべての成分を加え、V-ブレンダー (V-Blender) の中で7分間混合する。

組成物169		
%重量/重量	成分	総量
7.0	澱粉1500	140 g
93.0	クエン酸ナトリウム2水和物	1860 g
100.0		2000 g

強化棒 (Intensifier Bar) を備えた8クォートのV-配合機にすべての粉末を入れる。

【0027】強化棒を用いた乾式混合を3分間行う。

【0028】水193gを用いて湿潤粒状化を行う。

【0029】取り出して#24メッシュの篩に通す。

【0030】130°Fの高温空気乾燥器中で一晩(約

mg/錠剤	成分	総量
362.0	アスピリンおよび澱粉粒状物90%	72.4 g
700.0	組成物169 (実施例2参照)	140.0 g
50.0	澱粉グリコレートナトリウム	10.0 g
20.0	クロスボヴィドン (ポリプラスドンXL)	4.0 g
60.0	組成物038*	12.0 g

【0020】以上の結果によれば、本発明の移送システムをもったラニティジンは固体の経口投与形態から期待されるよりも著しく効果的であることが示された(図1~4参照)。これらの図は、ラニティジンを他の効果のない投与形態においてこれらの実験に用いられた移送システムと組み合わせ、固体の経口投与形態で投与した場合には、相乗効果が得られることが示された。

【0021】ラニティジンをクエン酸ナトリウムと共にビーグル犬に投与した場合にも同様の結果が得られた(炭酸塩または重炭酸塩を含む)。

【0022】実施例 2 - アセトアミノフェンの膨潤可能な錠剤組成物

【0024】ステアリン酸マグネシウムを加え、さらに3分間配合する。

【0025】0.344×0.750インチのカプセル成形器を用いて圧縮して錠剤にする。

【0026】

16時間) 乾燥する。

【0031】#24メッシュの篩を通して乾式分級を行う。

【0032】実施例 3 - アスピリンの膨潤可能な錠剤組成物

18.0	組成物171*	3.6g
1210.0		242.0g
<p>澱粉グリコレートナトリウムおよびクロスボヴィドンを 一晚(約16時間)130°Fの空気乾燥器の中で乾燥 する。</p> <p>【0033】すべての成分をV-配合機に加え、10分</p>		
*組成物038		
%重量/重量	成分	総量
6.0	ポリエチレングリコール8000	30.0g
94.0	クエン酸三ナトリウム無水粉末	470.0g
100.0		500.0g
<p>粉末と一緒に配合し、4インチのエア・ミル(Air Mill)【マイクロナイザー(micronize r)】を通す。</p>		
*組成物171		
%重量/重量	成分	総量
0.2	スルフォコハク酸ジオクチルナトリウム	1.0g
99.8	ソルビン酸カルシウム	500.0g
100.0		501.0g
<p>2gのコンプレミックス(Complemix)-50 (50%DOSS)と198gの水とを混合してコンプレミックス-50から200gの0.5%重量/重量DOSSをつくる。</p> <p>【0036】ホバート・タブレット混合機(Hobart TablettopMixer)にソルビン酸カルシウムを加え、混合しながらこれに200gのDOSS組成物182</p>		
mg/錠剤	成分	総量
792.0	組成物144*	158.4g
60.0	澱粉グリコレートナトリウム	12.0g
45.0	組成物038(実施例3)	9.0g
14.0	組成物171(実施例3)	2.8g
911.0		182.2g
<p>すべての成分を瓶に入れ、これに栓をし、内容物を10分間タービュラ・ミクサー(Turbula Mixer)を用いて混合する。</p> <p>【0040】0.344×0.750インチのカプセル成形器を用いて圧縮して錠剤にする。</p> <p>【0041】*組成物144 一定量のイブプロフェンを#24メッシュの篩に通し、塊を除去した。</p> <p>【0042】タブレット・ホバート・ミクサーの鉢の中で200.0gのイブプロフェンおよび400.0gのクエン酸三ナトリウム無水粉末を混合して混合物をつくる。</p> <p>【0043】クエン酸三ナトリウム2水和物160gを240gの水に溶解して40%重量/重量溶液400g</p>		
<p>間混合する。</p> <p>【0034】0.344×0.750インチのカプセル成形器を用いて圧縮して錠剤にする。</p> <p>【0035】</p>		
<p>溶液を加える。</p> <p>【0037】湿った粉末を取り出し、130°Fの空気乾燥器中において一晚(約16時間)乾燥する。</p> <p>【0038】この乾燥粉末を#60メッシュの篩に通す。</p> <p>【0039】実施例4 - イブプロフェンの膨潤可能錠剤組成物</p>		
<p>をつくる。</p> <p>【0044】低速でホバート・ミクサーを運転しながらこの40%溶液338gをいっぺんにイブプロフェンおよびクエン酸三ナトリウムの上に注ぐ。</p> <p>【0045】20分間混合を続ける。</p> <p>【0046】取り出して#24メッシュの篩に通す。</p> <p>【0047】130°Fの高温空気乾燥器の中で乾燥する(約16時間)。</p> <p>【0048】#24メッシュの篩を通して乾式分級を行う。</p> <p>【0049】この乾燥した粒状物792mgは水溶性の形で200mgのイブプロフェンおよび592mgのクエン酸三ナトリウム2水和物を与える。</p> <p>【0050】実施例5 - ケトプロフェンの膨潤可</p>		

錠剤組成物

mg / 錠剤	成分	総量
110.0	組成物118*	22.0 g
700.0	組成物169 (実施例2参照)	140.0 g
60.0	澱粉グリコレートナトリウム	12.0 g
20.0	コロソバヴィドン (ポリプラスドンXL)	4.0 g
45.0	組成物038 (実施例3参照)	9.0 g
14.0	組成物171 (実施例3参照)	2.8 g

949.0 189.8 g

すべての成分を瓶に入れ、これに栓をし、内容物を10分間タービュラ・ミクサーを用いて混合する。

【0051】0.344×0.750インチのカプセル成形器を用いて圧縮して錠剤にする。

【0052】*組成物118

140mlのピーカーの中に2.0gのデカグリセロールテトラオレート [キャプロール (Caprol) 10 G 4 0] を秤り込む。98.0gの水を加え、ライン・ミクサー (L i g h n i n M i x e r) を使いキャプロールがすべて分散するまで混合する。

【0053】50.0gのケトプロフェンおよび150.0gのクエン酸三ナトリウム無水粉末を大きな乳鉢に加え、十分に混合するまで磨砕する。

【0054】この粉末混合物にキャプロール分散物8

組成物188

mg / 錠剤	成分	総量
140.0	組成物181*	28.0 g
635.0	組成物169 (実施例2参照)	127.0 g
135.0	澱粉1500	27.0 g
5.0	ステアリン酸マグネシウム	1.0 g
5.0	組成物171 (実施例3参照)	1.0 g
5.0	二酸化珪素 [サイロイド (S y l o i d) 244FP]	1.0 g

925.0 189.8 g

*組成物181

%重量/重量	成分	総量
10.0	ランテジジン塩酸塩	50.0 g
10.0	酢酸カルシウム粉末 (痕跡量)	50.0 g
80.0	混合トコフェロール マニトール粉末	400.0 g

100.0 500.0 g

コヴィー・オックス (C o v i - O x) T-30P (乾燥した混合トコフェロール濃縮物) の0.1%を水溶液をつくる。

【0060】#24メッシュの篩を通して塊を除去した。

【0061】これをホバート・タブレット・ミクサーの鉢の中に入れ、混合しながら30gのコヴィー・オックス

5.2gを一度に加え、十分に磨砕し、先ず粘着性のあるペーストをつくる。これは数分で乾燥する。

【0055】この軟らかい塊を手でこね、脆くなり始めた時#24メッシュの篩に通す。

【0056】130°Fの高温空気乾燥器の中で一晚 (約16時間) 乾燥する。

【0057】#24メッシュの篩に通して乾式分級を行う。

【0058】この乾燥した粒状物110mgは水溶性の形で25mgのケトプロフェンおよび約85mgのクエン酸三ナトリウム2水和物を与える。

【0059】実施例 6 - ラニティジンの懸濁可能錠剤組成物

ス溶液を加える。

【0062】湿った粒状物を#24メッシュの篩に通し、130°Fの高温空気乾燥器中で一晚 (約16時間) 乾燥する。

【0063】#24メッシュの篩を通して乾式分級を行う。

【0064】実施例 7 - プシュードエフェドリン

の膨潤可能錠剤組成物

m g / 錠剤	成分	総量
20.0	ブシードエフェドリン塩酸塩	4.0 g
800.0	組成物 169 (実施例 2 参照)	160.0 g
240.0	重炭酸ナトリウム、加熱処理したもの	48.0 g
75.0	澱粉グリコレートナトリウム	15.0 g
25.0	クロスボヴィドン (ポリプラスドン XL)	5.0 g
6.0	ステアリン酸マグネシウム	1.2 g
6.0	組成物 171 (実施例 3 参照)	1.2 g
6.0	二酸化珪素 (サイロイド F P)	1.2 g

1178.0		235.6 g

すべての成分を # 24 メッシュの篩に通して塊を除去した。

【0065】すべての成分を瓶に入れ、これに栓をし、内容物を 10 分間タービュラ・ミクサーを用いて混合する。

【0066】0.344 × 0.750 インチのカプセル成形器を用いて圧縮して錠剤にする。

【0067】本発明の精神および範囲を逸脱することなく、上記説明に用いられた割合および成分に関して多くの変更を行うことができ、本発明は特許請求の範囲記載の事項にのみ拘束されることを了解された。

【0068】本発明の主な特徴及び態様は次の通りである。

1. 有効量の治療用の薬品および食用に仕得る有機酸の塩から成り、該塩は錠剤 1 個当たり 0.250 ~ 1.0 g の量で存在する固体の経口投与薬。

【0069】2. 該食用に仕得る有機酸はクエン酸、マリン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、またはこれらの混合物から成る群から選ばれる上記第 1 項記載の固体の経口投与薬。

【0070】3. 該塩はアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、またはこれらの混合物である上記第 1 項記載の固体の経口投与薬。

【0071】4. さらに炭酸塩または重炭酸塩を含んでいる上記第 1 項記載の固体の経口投与薬。

【0072】5. 治療用の薬品は鎮痛薬、H₂遮断薬および交感神経模倣アミン薬剤から成る群から選ばれる上記第 1 項記載の固体の経口投与薬。

【0073】6. (a) 鎮痛薬、H₂遮断薬および交感神経模倣アミン薬剤から成る群から選ばれる有効量の治療用の薬品、および (b) クエン酸、マリン酸、フマル酸、酒石酸、およびコハク酸から成る群から選ばれる食用に仕得る有機酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩を一錠当たり約 0.250 ~ 1.0 g 含有して成る膨潤可能な錠剤。

【0074】7. さらに炭酸塩または重炭酸塩を含んでいる上記第 6 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0075】8. (a) ラニティジン、シメティジン、

ニザティジンまたはファモティジンから成る群から選ばれる有効量の H₂遮断薬、および (b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約 0.250 ~ 1.0 g 含有して成る膨潤可能な錠剤。

【0076】9. クエン酸塩はナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩またはこれらの混合物から選ばれる上記第 8 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0077】10. クエン酸塩がクエン酸三ナトリウムである上記第 8 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0078】11. さらに炭酸塩または重炭酸塩を含んでいる上記第 8 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0079】12. (a) アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェンおよびケトプロフェンから成る群から選ばれる有効量の鎮痛薬、および (b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約 0.250 ~ 1.0 g 含有して成る膨潤可能な錠剤。

【0080】13. クエン酸塩はナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩またはこれらの混合物から選ばれる上記第 12 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0081】14. クエン酸塩がクエン酸三ナトリウムである上記第 12 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0082】15. さらに炭酸塩または重炭酸塩を含んでいる上記第 12 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0083】16. (a) フェニルプロパノールアミン、フェニルエフリンおよびブシードエフリジンから成る群から選ばれる有効量の交感神経模倣アミン薬剤および (b) クエン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩またはこれらの塩の混合物を約 0.250 ~ 1.0 g 含有して成る膨潤可能な錠剤。

【0084】17. クエン酸塩はナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩またはこれらの混合物から選ばれる上記第 16 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0085】18. クエン酸塩がクエン酸三ナトリウムである上記第 16 項記載の膨潤可能な錠剤。

【0086】19. さらに炭酸塩または重炭酸塩を含んでいる上記第16項記載の膨潤可能な錠剤。

【0087】20. (a) 水に対する溶解度が低い酸性の治療用の薬品を無水のクエン酸三ナトリウムと混合して乾式混合物をつくり、(b) この乾式混合物にクエン酸三ナトリウムのほぼ飽和した溶液を加えて過剰湿潤した粒状混合物をつくり、(c) この過剰湿潤した混合物を無水のクエン酸三ナトリウムが水和するのに十分な時間混合して粒状化するのに十分な程度に乾燥した混合物をつくり、(d) この水和した混合物を粒状化する工程から成る水に対する溶解度が高いことを要求される投与薬で使用される水に対する溶解度が低い酸性の治療用の薬品のナトリウム塩の粒状物を製造する方法。

【図面の簡単な説明】

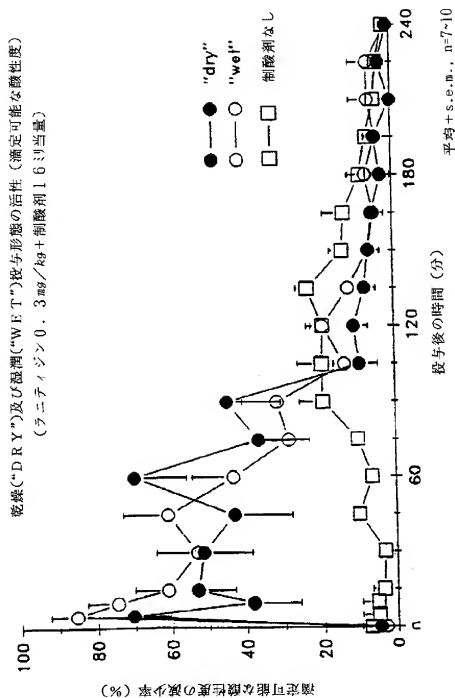
【図1】図1はクエン酸三ナトリウムおよび重炭酸塩から成る移送システムを用いラニティジンに犬に投与した実施例1に関するものである(以下の図面も同じである)、この図1は投与後の時間(分)に対する滴定可能な酸性の減少度(%)を示すグラフであり、固体の投与

薬("DRY")の活性と同じ濃度(0.3mg/kg)およびおよび16ミリ当量の同じ酸中和能力をもった発泡性投与薬("WET")の活性と比較したものである。正方形は対照の投与薬(即ち制酸剤のないもの)を示す。

【図2】図2は投与後の時間(分)に対して胃の酸性度(pH)を目盛ったグラフであり、固体の投与薬("DRY")の活性と同じ濃度(0.3mg/kg)およびおよび16ミリ当量の同じ酸中和能力をもった発泡性投与薬("WET")の活性と比較したものである。正方形は対照の投与薬(即ち制酸剤のないもの)を示し、三角形は水を投与した場合を示す。

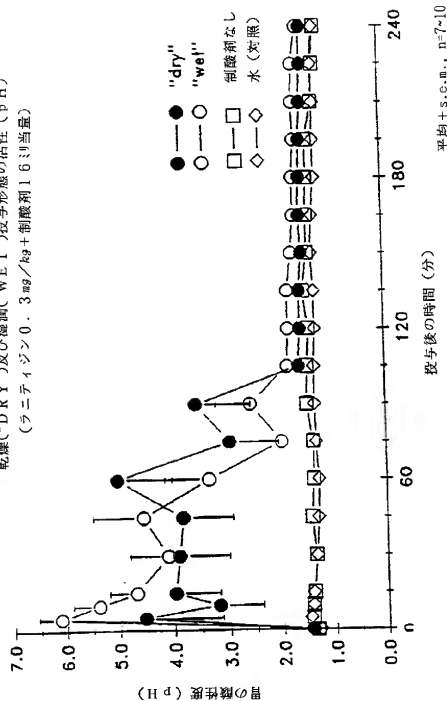
【図3】図3は固体の投与薬("DRY")を投与した後の時間(分)に対して胃の酸性度(pH)を目盛ったグラフであり、犬に対する効果を示す。

【図4】図4は固体の投与薬("DRY")を投与した後の時間(分)に対して滴定可能な酸性の減少度(%)を示すグラフであり、犬に対する効果を示す。

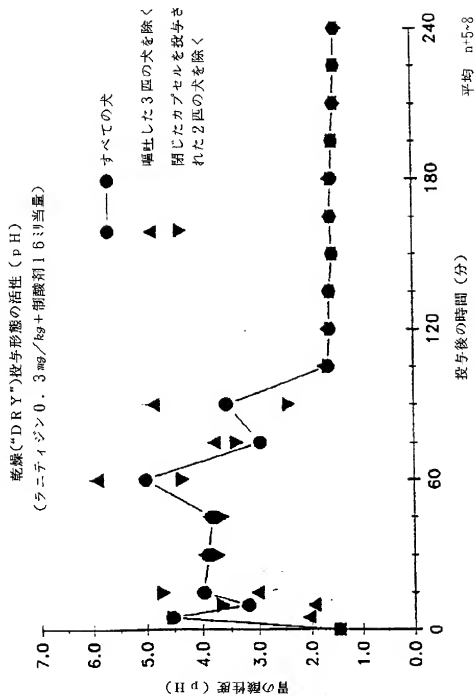


【図1】

乾燥("DRY")及び湿潤("WET")投与形態の活性 (pH)
(ラニテジン 0.3 mg/kg + 制酸剤 1.6 相当量)

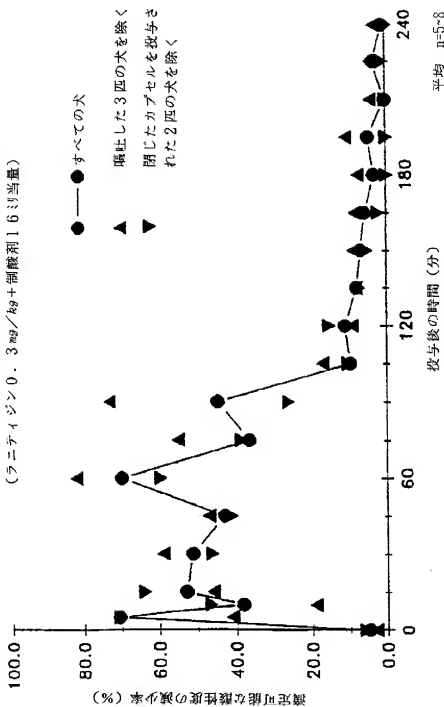


【図2】



【図3】

乾燥("D R Y")投与形態の活性 (測定可能な酸性度)
(ラニテジン 0.3 mg/kg + 制酸剤 16 日当量)



【図4】

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 47/12

識別記号 片内整理番号
B 7329-4C
E 7329-4C

F I

技術表示箇所